

BREVET SPÉCIAL DE MÉDICAMENT

P.V. n° 70.408

N° 5.877 M

Classification internationale :

A 61 k // C 07 c

PATENT OFFICE
SEARCH CENTER

Compositions d'acide tartrique et ses sels utiles pour le traitement des maladies de l'estomac et notamment de l'ulcère gastroduodénal.

MM. PHILIPPE SERVIÈRE et JEAN MACABIES résidant en France (Hérault).

Demandé le 22 juillet 1966, à 12^h 42^m, à Paris.

Délivré par arrêté du 18 mars 1968.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle [B.S.M.], n° 17 du 22 avril 1968.)

La présente invention concerne des nouveaux médicaments utiles notamment pour leurs propriétés anti-ulcéreuses.

Elle concerne plus particulièrement les compositions d'acide tartrique et ses sels appropriées à l'administration par voie orale.

On connaissait jusqu'à présent divers médicaments pour le traitement des affections de l'estomac et, en particulier, des ulcères. Ainsi, certains sels de bismuth ont été préconisés, sans que l'on ait réussi toutefois jusqu'alors à compenser leurs désavantages bien connus, notamment leur action constipante aux doses habituelles prescrites en pathologie gastrique.

Conformément à la présente invention, on a maintenant trouvé des médicaments nouveaux d'emploi très sûr, et très efficace, permettant de pallier les désavantages des thérapeutiques connues.

Lesdits médicaments nouveaux renferment comme composé anti-ulcéreux actif l'acide tartrique sous une forme convenable, pour l'administration par voie orale. La forme particulièrement avantageuse d'administration consiste en une poudre constituée par un sel de l'acide tartrique avec un ion de métal. A cette fin, on préfère recourir au tartrate neutre de bismuth et au tartrate neutre d'aluminium. Cependant, on peut encore utiliser d'autres sels particuliers de l'acide tartrique.

En ce qui concerne le tartrate de bismuth, il s'est avéré particulièrement avantageux dans le traitement de l'ulcère, lesdits avantages résultant essentiellement de la synergie de l'action anti-ulcéreuse propre de l'acide tartrique qui se combine à celle déjà connue du bismuth, tandis que l'acide tartrique s'oppose, par son léger pouvoir laxatif, à l'action constipante précitée des sels de bismuth habituels.

On peut aussi faire avantageusement usage du tartrate neutre d'aluminium et des associations de l'acide tartrique avec un sel ou une combinaison d'un métal convenable, par exemple, l'alumine.

Sans que l'on ait pu jusqu'à présent élucider le

mécanisme d'action de l'ion tartrique, et sans que cette hypothèse limite le cadre et l'esprit de la présente invention, on pense que cette action s'applique initialement au niveau du rein. En tous les cas cette action est nette et elle se différencie d'un simple effet tampon ou d'hydrosolubilisation connu jusqu'alors dans l'emploi de tartrates.

On peut préparer notamment le tartrate neutre de bismuth d'après les travaux de Picon, *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 8^e série, tome V, 1927, page 8.

Les exemples suivants illustrent la présente invention sans nullement en limiter le cadre et l'esprit.

Exemple 1. — Préparation du tartrate neutre de bismuth.

On dissout 1 kg de nitrate neutre de bismuth dans une solution diluée d'acide acétique faite avec 600 ml d'acide pur et 1 000 ml d'eau; la dissolution est très longue et dure au minimum vingt heures par agitation mécanique. Cette solution limpide est introduite dans l'espace de quinze à vingt minutes dans une solution contenant 300 g d'acide tartrique et 600 ml d'eau. Il se forme immédiatement un précipité amorphe. Onessore sous vide en éliminant le maximum d'eaux-mères, puis on triture le gâteau avec 1 000 ml d'acide tartrique à 2 %. On recommence l'essorage, puis on termine par deux lavages à l'eau tartrique.

Le tartrate de bismuth obtenu, séché à l'air, contient 14-15 % d'eau d'hydratation. Le produit obtenu contient 54-55 % de Bi_2O_3 . Par déshydratation à l'étuve ou sous vide, on obtient un produit pouvant titrer 62-65 % en Bi_2O_3 .

Exemple 2. — Tartrate d'alumine.

On dissout 30 g d'acide tartrique dans 100 ml d'eau. On introduit en l'espace de dix minutes 7,54 g de carbonate d'alumine; on observe un dégagement de gaz carbonique. On évapore à sec, et on obtient un produit contenant 10,7 % d'eau et 15,4 % d'alumine. Ce produit est insoluble.

On a procédé à l'expérimentation pharmacologique comme suit, sur le chien, avec l'acide tartri-

[5.877 M]

que et le tartrate neutre de bismuth, respectivement. A cet effet, on a utilisé du tartrate neutre de bismuth en provenance des Laboratoires Roques.

Pour rendre explicites les résultats, on a, dans chaque cas, procédé à une confrontation avec les effets obtenus par administration d'un produit chimique connu pour provoquer des ulcères, le cinchophène. On a ainsi pu mettre en évidence l'antagonisme d'action que les tartrates exercent vis-à-vis d'un produit ulcérogène et, par suite, l'avantage supplémentaire, en dehors de leur action directe propre en thérapeutique anti-ulcéreuse, d'associer les tartrates aux médications diverses dans lesquelles existe un risque d'effet secondaire ulcérogène.

On a tout d'abord recherché l'action éventuelle de l'acide tartrique sur les fonctions gastriques.

Les essais ont été pratiqués d'abord sur quatre chiens adultes pesant respectivement 13 kg, 23 kg, 15 kg et 15 kg.

Les animaux ont reçu chaque jour du cinchophène à la dose de 80 mg par kg de poids corporel. Deux d'entre eux (les deux chiens de 15 kg) ont reçu, en outre, par sonde gastrique, de l'acide tartrique selon l'invention à la dose de 300 mg par kg de poids corporel, en solution à 2 %.

Le traitement a été poursuivi pendant trois semaines consécutives.

Résultats

Le chien témoin de 13 kg a présenté dès le cinquième jour une paraplégie qui s'est complétée dès le lendemain par une quadriplégie accompagnée d'un syndrome diarrhéique.

Au huitième jour, l'état neurologique restant stationnaire et devant l'apparition d'un œdème facial important, on a décidé de sacrifier l'animal. A l'autopsie, l'estomac présente des plis très hypertrophiés et, au niveau de la région antrale prépylorique, une ulcération volumineuse, peu creusante, entourée de petites ulcérations en coup d'ongle.

Le second chien témoin de 23 kg qui, lui aussi, n'a reçu que du cinchophène, présente dès le septième jour, un syndrome diarrhéique important avec des selles noires, type *moelena*; cet état persiste jusqu'au vingt-et-unième jour du traitement où l'animal est abattu.

A l'autopsie, on note un aspect ecchymotique de la région antrale, pylorique et post-pylorique avec de larges placards violacés, mais sans ulcère vrai. Pas de lésions manifestes de gastrite par ailleurs.

Un chien de 15 kg qui a reçu du cinchophène et de l'acide tartrique selon l'invention présente une diarrhée qui persiste jusqu'à la fin de l'expérience.

A l'autopsie, pratiquée le vingt-et-unième jour, l'estomac est normal. On note simplement une formation d'aspect vésiculaire dans la région bulbaire

juxta-pylorique, entourée d'un halo œdémateux et rouge.

L'autre chien de 15 kg traité au cinchophène et à l'acide tartrique selon l'invention garde un bon état général après plus de dix-huit jours.

A l'autopsie, l'estomac est normal. On note seulement la présence dans la région post-pylorique d'une petite vésicule contenant un liquide hyalin sans phénomène inflammatoire périphérique.

De cette première série expérimentale, on peut conclure que les deux chiens qui ont reçu uniquement du cinchophène ont présenté des signes de gastrite et des ulcérations de la muqueuse, alors que les deux autres qui recevaient de l'acide tartrique selon l'invention en même temps que le cinchophène ont conservé un estomac normal, en dehors d'une petite élévation d'aspect vésiculaire dans la région post-pylorique entourée d'un halo inflammatoire.

Dans les mêmes conditions, on a pratiqué une deuxième expérimentation sur cinq chiens.

L'un, pesant 21,500 kg n'a reçu que du cinchophène. Deux autres, pesant respectivement 17 kg et 18 kg, ont reçu du cinchophène et de l'acide tartrique; ce dernier à la dose de 200 mg par kg de poids corporel. Deux chiens enfin, 22 kg et 15 kg, ont reçu de l'acide tartrique seul, sans cinchophène. Dans tous les cas, le cinchophène a été administré à la dose de 80 mg par kg de poids corporel.

Résultats

Le traitement a été poursuivi pendant vingt-sept jours consécutifs, et chez tous les animaux, la diarrhée n'est apparue qu'assez tardivement (aux alentours du vingtième jour).

Le chien qui n'a reçu que du cinchophène présente à l'autopsie une lésion ulcéreuse longitudinale de 1 cm de long, atteignant la muqueuse, la sous-muqueuse et creusant même la musculature au niveau de la portion horizontale de la grande courbure. On note, par ailleurs, la présence de plusieurs autres ulcérations plus ou moins profondes dans la région antrale.

Les deux animaux qui ont reçu le cinchophène et l'acide tartrique selon l'invention montrent à l'autopsie une muqueuse gastrique légèrement œdématisée, mais sans aucune ulcération.

Les deux chiens traités par l'acide tartrique seul selon l'invention ont un estomac quasi normal. On note simplement un léger œdème des plis de la muqueuse.

Conclusion

Les résultats obtenus dans ces deux séries expérimentales permettent de conclure :

1° Que l'acide tartrique n'est pas générateur d'ulcère gastrique dans les conditions expérimentales où nous nous sommes placés;

2° Que l'administration simultanée d'acide tartrique et de cinchophène semble protéger les animaux contre l'action ulcérigène de ce dernier produit.

On a, d'autre part, recherché l'action anti-ulcéreuse éventuelle du tartrate de bismuth.

Les essais ont été pratiqués sur quatre chiens adultes pesant respectivement 21 kg, 19 kg, 17 kg et 14 kg.

Tous les animaux ont reçu, chaque jour, du cinchophène à la dose de 80 mg par kg de poids corporel. Deux d'entre eux (les chiens de 17 et 14 kg) ont reçu, en outre, du tartrate de bismuth suivant l'invention à la dose de 300 mg par kg.

Ce traitement a été administré de la façon suivante :

Le matin à jeun, l'animal reçoit, par sonde gastrique, le produit à administrer mis en suspension dans un volume d'environ 250 ml d'eau.

Le traitement a été poursuivi pendant trois semaines consécutives.

On a observé le comportement général de l'animal : poids, appétit, état des selles et, à la fin de l'expérience, les animaux ont été sacrifiés par piqure bulbaire. Une laparotomie large a permis d'observer l'état abdominal. L'estomac et les reins ont été ensuite prélevés pour un examen macroscopique approfondi après ouverture de ces viscères. Des fragments de reins ont fait l'objet d'examen anatomo-pathologiques après fixation dans le liquide de Bouin Hollande.

Résultats

Les deux chiens traités par le cinchophène seul (21 et 19 kg) ont présenté pendant les premiers jours de l'administration du produit (5 jour environ) une diarrhée importante, non sanglante, accompagnée d'une perte de l'appétit. Le chien de 21 kg est mort brutalement au quatorzième jour du traitement sans avoir présenté de perte de poids appréciable. A l'autopsie, on a observé la présence d'une quantité importante de liquide dans la cavité péritonéale, dans l'œsophage, ainsi que dans les voies aériennes supérieures (en particulier dans les fosses nasales). L'estomac montrait un œdème important de la muqueuse de la région antrale et plusieurs ulcérations non perforantes remplies d'une sérosité hématique dans la région pré-pylorique. Sur le versant duodénal du pylore, une importante ulcération avait réalisé une perforation qui explique probablement le passage de liquide dans la cavité abdominale.

Les troubles digestifs du chien de 19 kg ont disparu à partir du sixième jour, malgré la récupération d'un appétit apparemment normal, cet animal a maigri progressivement, de telle sorte qu'au vingt-et-unième jour, il ne pesait plus que 15 kg soit une perte de poids de 4 kg.

A l'autopsie, on n'a observé aucune anomalie des

séreuses péritonéales. On pouvait toutefois noter une hypertonie gastrique nette. L'examen de la muqueuse gastrique a permis de mettre en évidence un état congestif discret de la muqueuse pré-pylorique, sans ulcération. Au niveau du duodénum, on a noté une congestion importante de la muqueuse sur les 3 cm au-dessus de l'abouchement du canal de Wirsung, ainsi que l'existence d'une petite ulcération non perforante circulaire de 2 mm de diamètre environ siégeant immédiatement après le pylore. Les reins étaient macroscopiquement normaux.

Les deux autres chiens traités selon l'invention n'ont pas manifesté de diarrhée vraie au cours du traitement, mais simplement, au troisième jour, des selles moins pâteuses que d'ordinaire, qui sont redevenues normales dès le lendemain. L'appétit n'a pas été perturbé et ces animaux, au vingt-et-unième jour, accusaient le même poids qu'au début de l'expérience. L'autopsie a permis de faire les constatations suivantes : aucune anomalie gastrique, ni congestion, ni ulcération, si discrète soit-elle. Par contre, la muqueuse duodénale présentait, comme pour le chien précédent, une zone congestive discrète au-dessus de l'abouchement du canal de Wirsung. Aucune ulcération n'était visible sur la portion duodénale. Les reins étaient apparemment normaux.

Conclusion

La dose de cinchophène administrée possède, chez le chien, un pouvoir ulcérigène permettant de prévoir un résultat positif sur environ 70 % des animaux traités. Effectivement, les deux chiens qui ont reçu ce produit seul ont présenté des troubles digestifs nets; l'un est mort après une perforation d'ulcère, l'autopsie de l'autre a mis en évidence une ulcération en cours de constitution.

A l'opposé, les deux animaux qui ont reçu, en même temps, le cinchophène et le tartrate de bismuth, ont bien supporté ce double traitement et leur autopsie n'a permis de mettre en évidence aucune gastrite, aucune atteinte ulcéreuse gastro-duodénale.

Dans les conditions ci-dessus, il paraît ainsi évident que le traitement par le tartrate de bismuth a permis de réduire l'action ulcérigène du cinchophène.

L'étude clinique a porté sur le traitement de la poussée ulcéreuse par l'administration orale de tartrate de bismuth.

La maladie ulcéreuse évolue par poussées successives entrecoupées de périodes de calme. La poussée douloureuse est de trois à quatre semaines, la période de calme de quatre à six mois en moyenne. La durée des poussées douloureuses est à peu près la même pour un même malade et tend à s'allonger à mesure que la maladie s'aggrave.

Les moyens permettant de juger de l'action anti-ulcéreuse du médicament reposent sur des arguments :

Cliniques : raccourcissement des périodes douloureuses et espacement de celles-ci;

Radiologiques : mise à plat de la niche ulcéreuse, c'est-à-dire disparition de l'œdème péri-lésionnel et de la paresie locale de la musculature gastrique qui sont responsables de l'image radiologique.

Il est reconnu que, si le traitement de l'ulcère par les sels de bismuth et le sous-nitrate de bismuth en particulier est un des éléments du traitement, il est absolument insuffisant lorsqu'il est employé seul et ne modifie guère le mode évolutif de la maladie. Il contribue alors à atténuer les phénomènes douloureux, mais n'empêche pas leur réapparition à heure fixe.

Quatre malades ont été traités uniquement par la prise de 5 g de tartrate neutre de bismuth selon l'invention, dans un demi-verre d'eau une demi-heure avant les trois repas pendant dix jours.

Pendant le traitement, l'action sur les phénomènes douloureux a été d'abord identique, puis supérieure, à celle d'un traitement par un sel de bismuth ordinaire.

Après l'arrêt du traitement de dix jours, la poussée douloureuse était arrêtée, les malades ne souffrant plus, alors que les poussées douloureuses antérieures de chacun de ces malades étaient au minimum de trois semaines.

Sur le plan radiologique, trois ulcères du bulbe duodénal ont vu l'image de niche (tache centrale) disparaître par mise à plat; l'ulcère de la petite

courbure verticale avait diminué des trois-quarts de son volume initial.

De telles modifications radiologiques étaient imprévisibles dans un délai aussi bref avec n'importe quelle thérapeutique connue associée aux sels de bismuth classiques.

Cette expérimentation confirme les données de l'ulcère expérimental concernant l'action anti-ulcéreuse du tartrate neutre de bismuth, selon l'invention.

RÉSUMÉ

La présente invention concerne :

I. A titre de nouveaux médicaments, utiles pour le traitement des maladies de l'estomac et, notamment, de l'ulcère gastro-duodénal :

- 1° L'acide tartrique et ses sels;
- 2° Le tartrate neutre de bismuth;
- 3° Le tartrate neutre d'aluminium;
- 4° Les associations d'acide tartrique et d'alumine.

II. Les compositions pharmaceutiques renfermant un ou plusieurs composés actifs selon I.

III. Les formes pharmaceutiques renfermant un ou plusieurs composés actifs selon I, en vue de leur administration par voie orale, notamment les formes d'administration courantes pour les poudres pharmaceutiques, par exemple, appropriées pour la prise de 5 g de composé actif à raison de trois fois par jour pendant dix jours.

PHILIPPE SERVIÈRE et JEAN MACABIES

Par procuration :

G. BEAU DE LOMÉNIE, André ARMENGAUD, G. HOUSSARD,
J.-F. BOISSEL & M. DE HAAS

AVIS DOCUMENTAIRE SUR LA NOUVEAUTÉ

Documents susceptibles de porter atteinte à la nouveauté du médicament :

— *Traité de Pharmacie chimique* (Lebeau et Janot), t. II, p. 550-590 (édit. Masson, 1955-1956);

— *Chemical Abstracts*, vol. 16, 2574 (1922), mentionne l'article de Fabregue, paru dans *J. Pharm. Chim.*, vol. 25, 341-4 (1922);

— *Chemical Abstracts*, vol. 31, 8034 (8) [1937], mentionne l'article de Meyer, paru dans *Zentr. Bakt. Parasitent. I Abt. Orig.*, vol. 139, 382-96 (1937).

Le présent avis a été établi après les observations présentées par le titulaire du brevet.